Università di Verona

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Corso di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

Anno Accademico 2012/2013

Patologia dell'ipofisi

Prof. Enzo Bonora

4 Aprile 2013

L’ipofisi: la ghiandola “in mezzo al cranio”
L’ipofisi: la ghiandola “appesa sotto il cervello”
L’ipofisi: la ghiandola “dietro il naso”

talamo
forame interventricolare
solco ipotalamico
nucleo paraventricolare
area ipotalamica
nucleo sopraottico
fascio ipotalamo-ipofisario
fascio tubero-ipofisario
fascio sopraottico-ipofisario
corpo mammillare
chiasma ottico
peduncolo ipofisario
eminenza mediana
peduncolo nervoso
peduncolo infundibolare
pars tuberalis
pars intermedia
neuroipofisi
adenoipofisi
processo infundibolare
pars distalis
fessura
tessuto connettivo (trabecola)
lobo posteriore
lobo anteriore

F. Netter M.D.
© CIBA
vasi ipotalamici
plesso primario del sistema portale ipofisario
ramo anteriore
ramo posteriore
arteria ipofisaria superiore
vene portali ipofisarie lunghe
arteria della trabecola
vene portali ipofisarie brevi
vena efferente ad un seno durale
vena efferente ad un seno durale
plesso capillare del processo infundibolare
trabecola
plesso secondario del sistema portale ipofisario
vena efferente ad un seno durale
ramo laterale
e
ramo mediale
dell'arteria
ipofisaria inferiore
vene efferenti ai seni durali

nervi ottici
polo temporale del cervello
chiasma ottico
tratto ottico di destra
ipofisi
nervo oculomotore (III)
tuber cinereum
corpi mammillari
nervo trocleare (IV)
nervo trigemino (V)
nervo abducente (VI)
ponte
fornice
forame interventricolare
plesso coroideo de
terzo ventricolo
solco ipotalamico
corpo calloso
talamo
commessura anteriore
epifisi
lamina terminale
tuber cinereum
corpo mammillare
cisterna chiasmatica
chiasma ottico
diaframma della sella
ipofisi
seno
sfenoidale
setto nasale
cisterna
interpeduncolare
rinofaringe
cisterna pontina

seno sagittale superiore
falce del cervello
diaframma della sella
e seno circolare
nervo ottico (II)
ipofisi
seno
sfeno-parietale
arteria carotide
interna
nervo
oculomotore (III)
nervo oftalmico
nervo mascellare
nervo
trocleare (IV)
seno
cavernoso
nervo
trigemino (V)
nervo
abducente (VI)
plesso
basilare
seno
petroso
superiore
terzo ventricolo
chiasma ottico
arteria carotide interna
arteria comunicante posteriore
diaframma della sella
nervo oculomotore (III)
nervo trocleare (IV)
ipofisi
arteria carotide interna
nervo abducente (VI)
nervo oftalmico (V)
seno cavernoso
nervo mascellare
seno sfenoidale
rinofaringe
sezione frontale attraverso i seni cavernosi

CERVELLO
ORMONI
PERIFERICI
-
+
+
-
IPOFISI
Mammella
Tessuti
extra-endocrini
Ghiandole
endocrine
(tiroide, surreni,
gonadi)

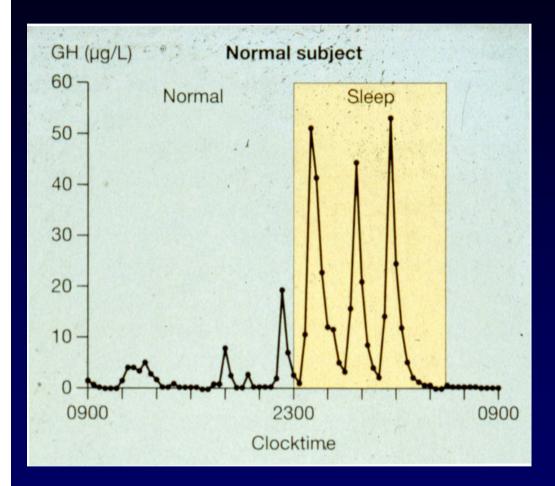
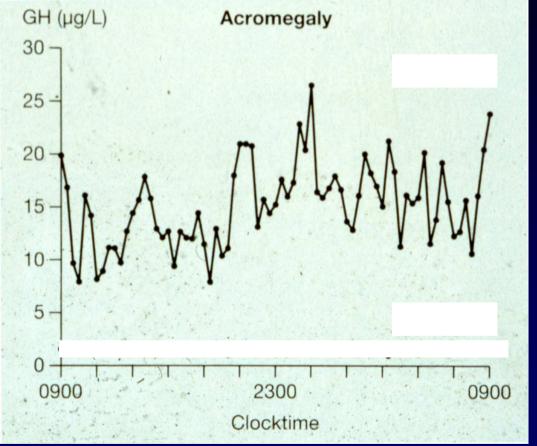
influenze emozionali ed esterocettive
attraverso i nervi afferenti
zone ipotetiche per la
stimolazione di
FSH e ACTH
nucleo
paraventricolare
zona ipotetica per la
stimolazione di STH
zona ipotetica per la
stimolazione di LH
nucleo
sopraottico
zona ipotetica per la
stimolazione di TSH
arteria
ipotalamica
neurosecrezioni dall'ipotalamo
immesse nel plesso primario della
circolazione portale ipofisaria dopo
essere passate lungo le fibre nervose
arteria
ipofisaria
superiore
le vene portali ipofisarie
trasportano le
neurosecrezioni all'adenoipofisi
neuroipofisi
cellule secretorie specific
dell'adenoipofisi
influenzate dalle
neurosecrezioni
dell'ipotalamo
influenza dei livelli regolatori ematici
F. Netter M.D.
©CIBA
MSH
cute
(melanociti)
STH
TSH
ACTH
FSH
LH
LTH
(prolattina)
ICSH
ghiandola
tiroidea
sostanza
corticale del
surrene
testicolo
ovaia
mammella
(produzione
lattea)
fattore
dell'accre-
scimento
fattore
diabetogeno
muscolo
tessuto adi
insulina
pancreas
osso,
muscolo,
organi
(accrescimento)
ormoni
tiroidei
ormoni
corticali
testosterone
estrogeni
progesterone

Ormone ipotalamico	Ormone ipofisario	Ghiandola bersaglio	Feed-back ormonale
TRH	TSH	Tiroide	T4, T3
LHRH	LH	Gonade	Estradiolo (F) Testosterone (M)
LHRH	FSH	Gonade	Inibina, Estradiolo Testosterone
Somatostatina	GH	Multiple	IGF 1
GHRH	GH	Multiple	IGF 1
Dopamina (PIF)	PRL	Mammella	?
CRH	ACTH	Surrene	Cortisolo
AVP (ADH)	ACTH	Surrene	Cortisolo

SECREZIONE IPOFISARIA

	Ora del picco	Nadir
ACTH	prima e subito dopo il risveglio	sera
PRL	seconda metà della notte	mezzogiorno
GH	prima parte della notte	mattino (non misurabile fra i picchi)
TSH	notte	mattino
LH-FSH	-	-

GH (μg/L)
Normal subject
Normal
Sleep
60
50
40
30
20
10
0
0900
2300
0900
Clocktime

GH (μg/L)
Acromegaly
30
25
20
15
10
5
0
0900
2300
0900
Clocktime

PATOLOGIA IPOFISARIA

IPERFUNZIONE
(selettiva)

IPOFUNZIONE
(selettiva, globale)

NORMOFUNZIONE
± massa intracranica

TUMORI IPOFISARI

10 - 15 % tumori intracranici operati

5 - 25 % tumori intracranici rilevati durante autopsia

Microadenomi: < 10 mm Ø

Macroadenomi: ≥ 10 mm Ø

Incidentalomi: ~10% in imaging per altre cause

Metastatici : <1% (mammella, polmone, etc)

TUMORI IPOFISARI

Secernenti
Non secernenti

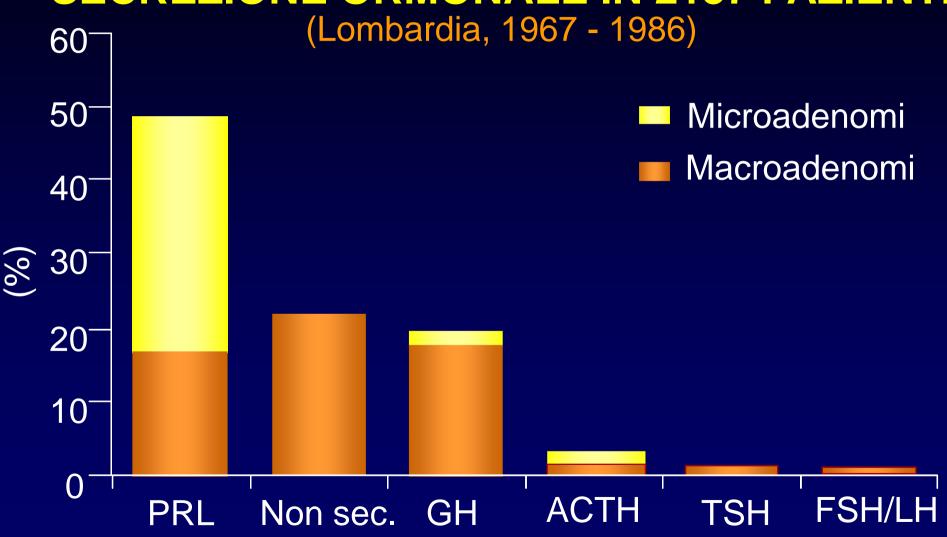
Con iperfunzione ipofisaria
Con ipofunzione ipofisaria
Con normofunzione ipofisaria

Con segni e sintomi di massa intracranica

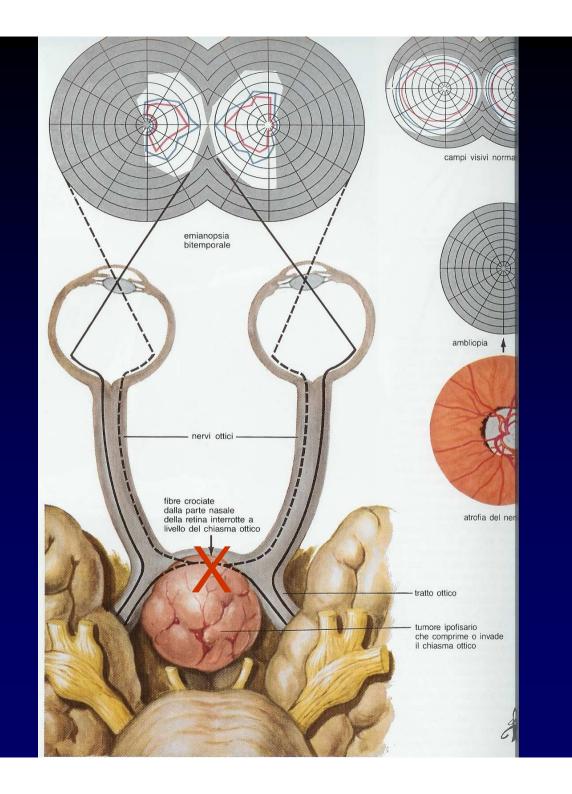
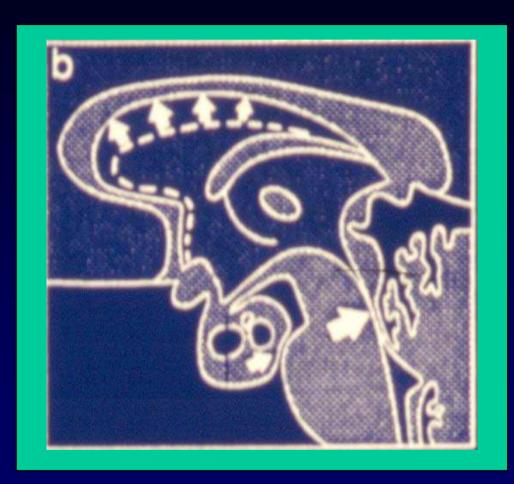
CLASSIFICAZIONE DEGLI ADENOMI IPOFISARI

- Secernenti PRL	40 %
- Secernenti GH	15 %
- Secernenti GH e PRL	10 %
- Secernenti ACTH	5 %
- Secernenti TSH	2 %
- Secernenti LH/FSH	1 %
- Secernenti più ormoni	<1 %
- Adenomi ACTH silenti	5 %
- Non secernenti (“null cell”)	25 %

DISTRIBUZIONE DI FREQUENZA DEGLI ADENOMI IPOFISARI IN RAPPORTO ALLA SECREZIONE ORMONALE IN 2137 PAZIENTI

(Lombardia, 1967 - 1986)

Effetti massa delle neoplasie ipofisarie

- Cefalea (stiramento del diaframma, pressione intracranica)
- Disturbi visivi (emianopsia, scotomi, diplopia e turbe della motilità)
- Sindrome da deconnessione del peduncolo (iperprolattinemia e ipopituitarismo)
- Papilla da stasi (da ostruzione del flusso del LCR)
- Ostruzione nasale, riniti, rinoliquorrea (da invasione del seno sfenoidale)
- Epilessia temporale

Emianopsia bitemporale

Meccanismi della cefalea

Stiramento della
dura madre

Idrocefalo

Estensione laterale del tumore

Paralisi dei nervi cranici
Epilessia temporale

Estensione inferiore del tumore

Rino-liquorrea

DIAGNOSTICA NEI TUMORI IPOFISARI

- definire la presenza di iperfunzione
- definire la presenza di ipofunzione
- riconoscere alterazioni visive
- determinare la situazione anatomica sellare ed extra-sellare

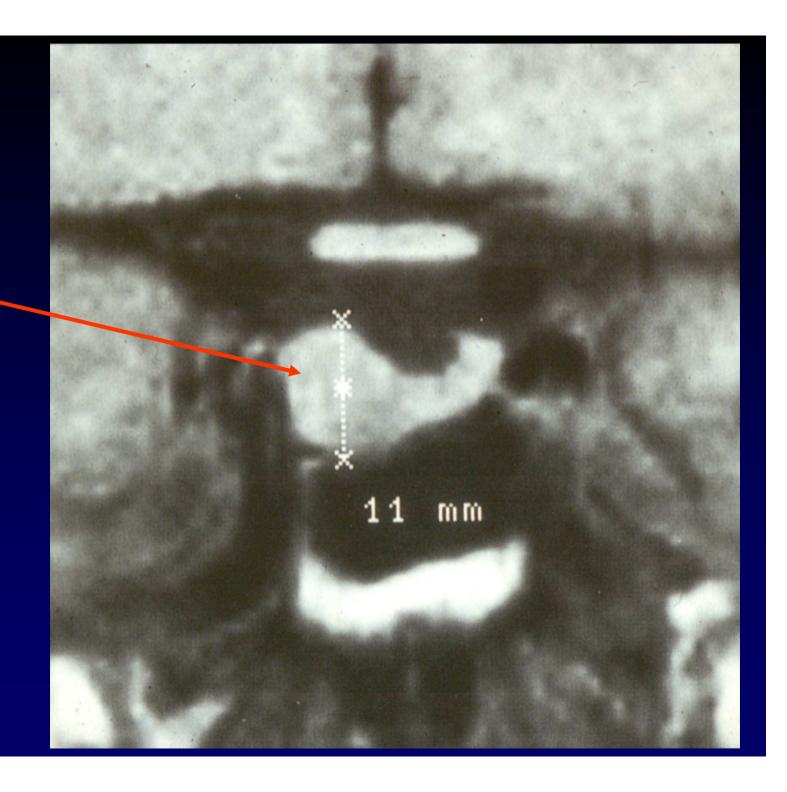
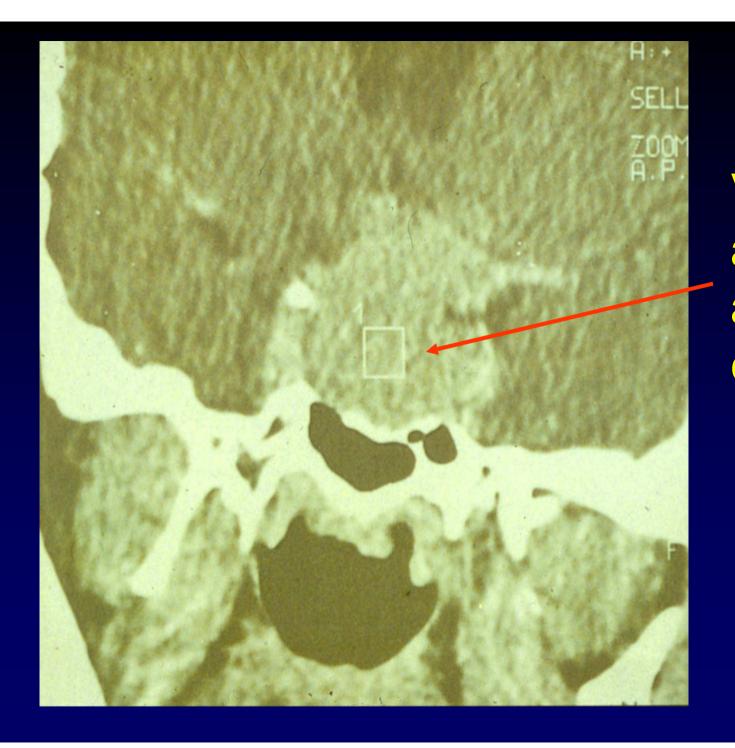
TECNICHE DI IMMAGINE NEI TUMORI IPOFISARI

- radiografia standard
- stratigrafia
- arteriografia
- pneumoencefalografia

} Passato

- TAC
- RMN

} Presente

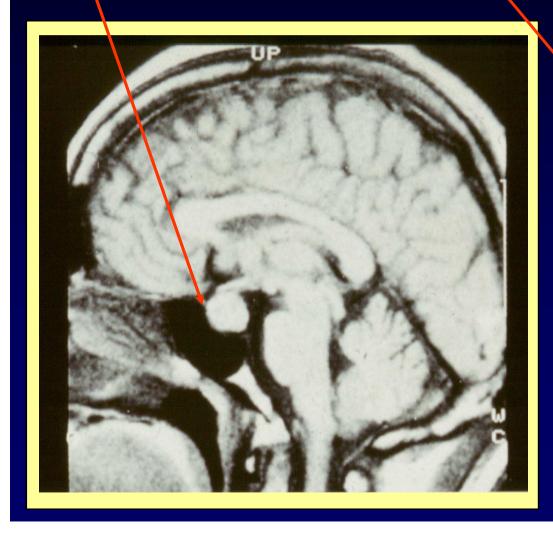
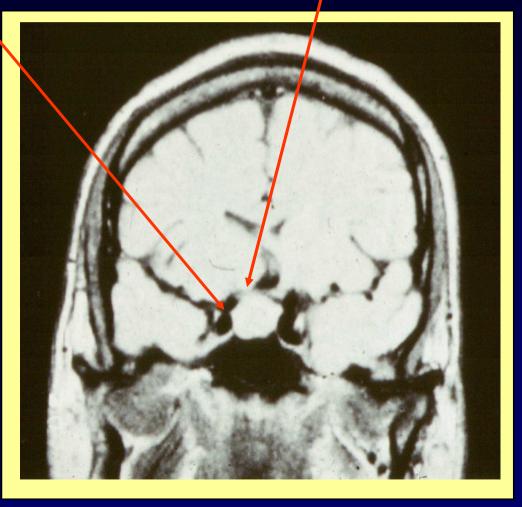
Adenoma
al lobo
destro
a sviluppo
endosellare

Voluminoso
adenoma
a sviluppo
extra-sellare

Piccolo
adenoma
a sviluppo
endosellare

Voluminoso adenoma a sviluppo extra-sellare

Invasione del seno sfenoidale

Invasione del seno cavernoso

Compressione
del chiasma ottico

SINDROMI CLINICHE NEI TUMORI IPOFISARI

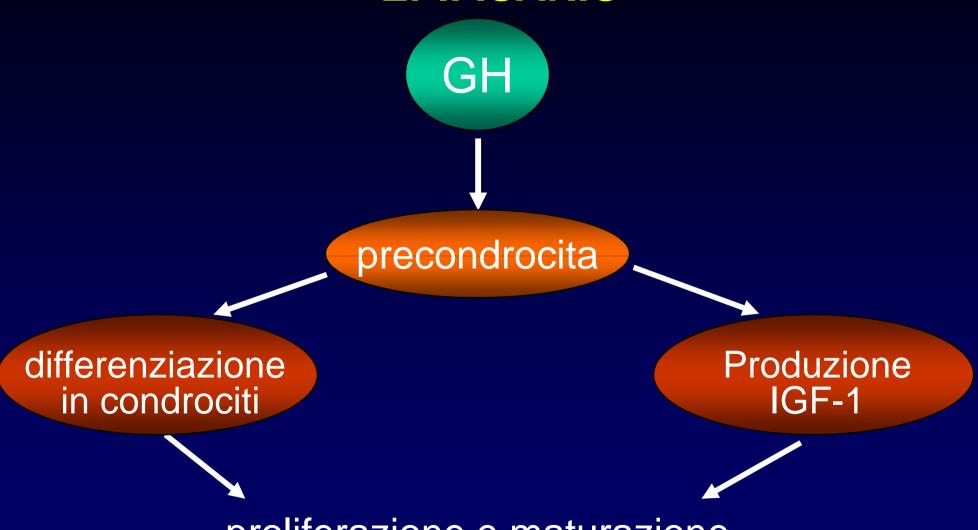
- Eccesso di GH: acromegalia
- Eccesso di prolattina: ipogonadismo
- Eccesso di ACTH: m. di Cushing
- Eccesso di TSH: ipertiroidismo
- Eccesso di LH: ipogonadismo

ACROMEGALIA

Ipersecrezione di GH
Età adulta
Eccessiva crescita ossea
Ispessimento dei tessuti molli
Ingrandimento degli organi interni
Andamento insidioso e progressivo
Disabilitante
Aumentata mortalità per malattie cardiovascolari e neoplasie
Se insorge prima della saldatura delle cartilagini epifisarie si determina Gigantismo

AZIONI DEL GH

Fegato	↑ sintesi IGF-1 ↑ sintesi proteica
Muscolo	↑ sintesi proteica ↓ utilizzazione glucosio
Tessuto adiposo	↑ lipolisi ↑ sintesi proteica
Fibroblasti	↑ sintesi IGF-1
Condrociti	↑ sintesi DNA ↑ incorporazione solfato

AZIONE COMBINATA DI GH E IGF-1 SULL'OSSO EPIFISARIO

IPOTALAMO

Somatostatina

GHRH

IPOFISI

GH

Tessuti periferici

IGF 1

Effetti metabolici - Crescita

+

-

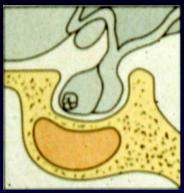
+

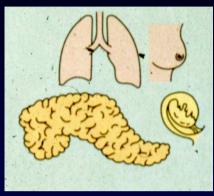
-

-

ACROMEGALIA
Epidemiologia

- Prevalenza: 40-70 casi/1.000.000
- Incidenza: 3-4 nuovi casi/1.000.000 x anno
- Età media di inizio malattia: 32 anni
- Età media alla diagnosi: 42 anni

Eccesso di GH

95%
Tumore ipofisario
(adenoma, iperplasia, carcinoma)

<1%
Tumore ipofisario ectopico
Seno sfenoideo
Seno faringeo

<1%
Tumore extra-ipofisario
Pancreas, polmone, ovaio, mammella

Eccesso di GHRH

Eutopico
<1%

Gangliocitoma
Ipotalamo o ipofisi

Ectopico
2%

Carcinoide bronchiale o intestinale
Carcinoma isole pancreatiche
Carcinoma polmomare a piccole cellule
Feocromocitoma

ACROMEGALIA

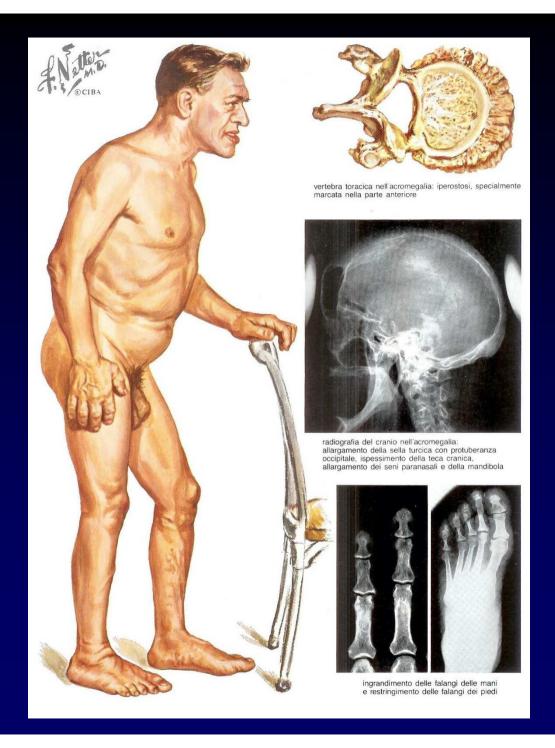
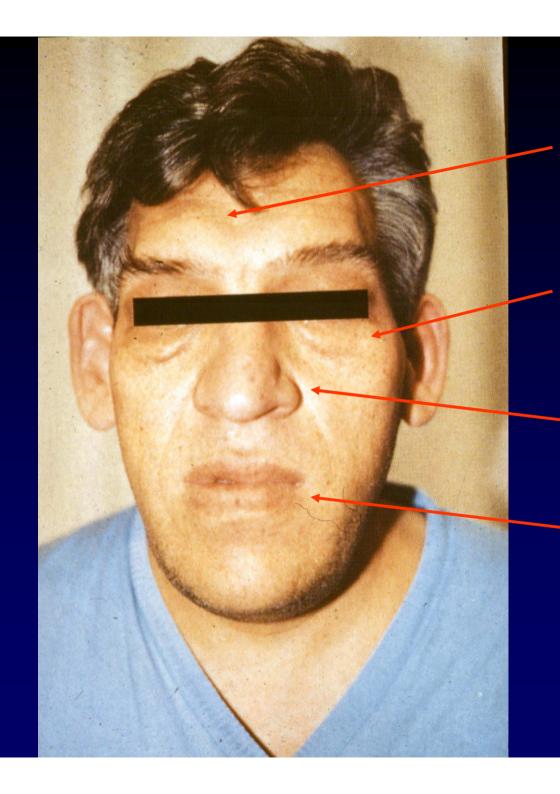
Fisiopatologia e clinica

- ipopituitarismo
  - astenia depressione
  - amenorrea impotenza
  - ipertensione
- effetto massa
  - emicrania
  - difetti visivi
- ↑ livelli di GH
  - cambiamenti morfologici
  - alterazioni ormonali
  - alterazioni metaboliche

ACROMEGALIA

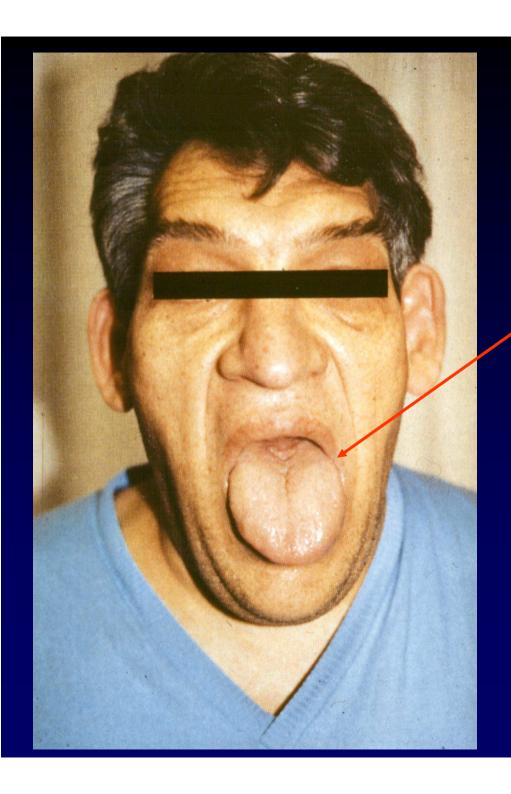
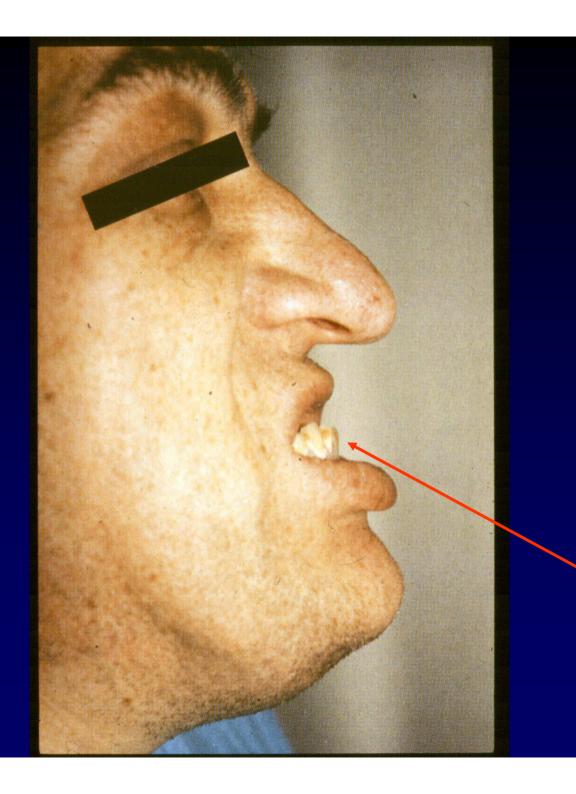
Segni e sintomi più comuni in 434 pazienti

modificazioni somatiche	100%	torpore mentale	33%
ispessimento tessuti molli	96%	astenia	33%
parestesie	64%	ipertensione	32%
ipersudorazione	62%	artralgie	29%
cefalea	44%	irsutismo	25%
patologia cardiovascolare	39%	diabete	20%
amenorrea	37%	galattorrea	9%
impotenza	36%	difetto visus	5%
sindrome tunnel carpale	34%	apnea notturna	2%

Acromegalia

Bozze frontali pronunciate

Zigomi sporgenti

Naso largo

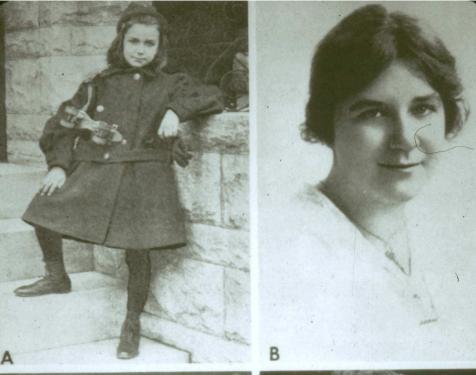
Labbra spesse

Macroglossia

Prognatismo

10 anni

20 anni

30 anni

40 anni

aged 14
aged 16
aged 18
aged 19
aged 20
aged 21
aged 23
aged 24
aged 27

Cardiomegalia

Dopo trattamento

ACROMEGALIA
Complicanze

Diabete mellito (insulino-resistenza)
BPCO (restringimento vie aeree)
Sindrome apnee notturne (collasso ipofaringe e macroglossia)
Ipertensione (espansione volume, iperattività simpatico)
Insufficienza cardiaca (fibrosi miocardica, miocardite)
Urolitiasi (ipercalciuria da aumentata idrossilazione vit. D)
Artrosi, miopatia
Neoplasie maligne (carcinoma del colon)
Radicolopatie, neuropatie (s. tunnel carpale)

ACROMEGALIA
Diagnostica

1. Quadro clinico
2. Dosaggi ormonali
   - GH (prelievi seriati; ritmo circadiano)
   - IGF-1
3. Test dinamici
   - OGTT (mancata soppressione a <1 ng/ml; aumento!)
   - (TRH test; aumento invece di mancato effetto)
   - (LHRH test; aumento invece di mancato effetto)
4. Imaging
   - TAC
   - RMN
   - SPECT con octreotide per forme GHRH-dipendenti

PROLATTINOMA

- Tumore ipofisario che produce prolattina
- Età adulta (raro in epoca prepubere)
- Il più frequente degli adenomi (~50%)
- Crescita in genere lenta
- Disturbi soprattutto della funzione sessuale e riproduttiva

PROLATTINOMA

- La più comune patologia endocrina ipotalamo-ipofisaria (20-25% nelle autopsie)
- Sviluppo solitamente monolaterale
- Più spesso microadenoma (<1 cm)
- Quasi sempre adenoma, rarissimo carcinoma
- Eziopatogenesi non definita (mutazione di *ras* nei rarissimi carcinomi)

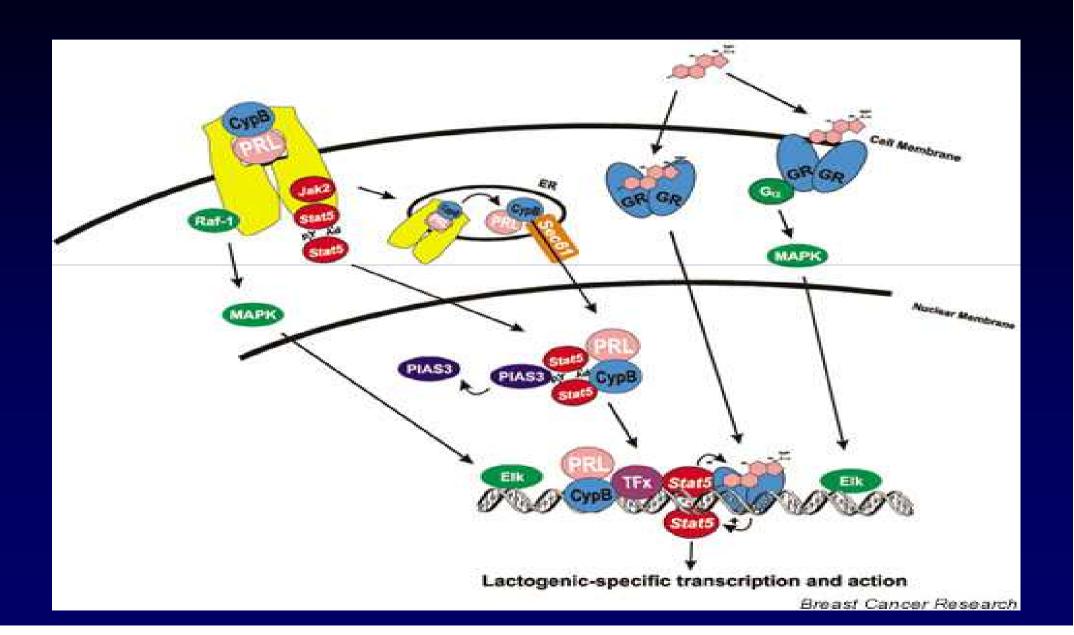
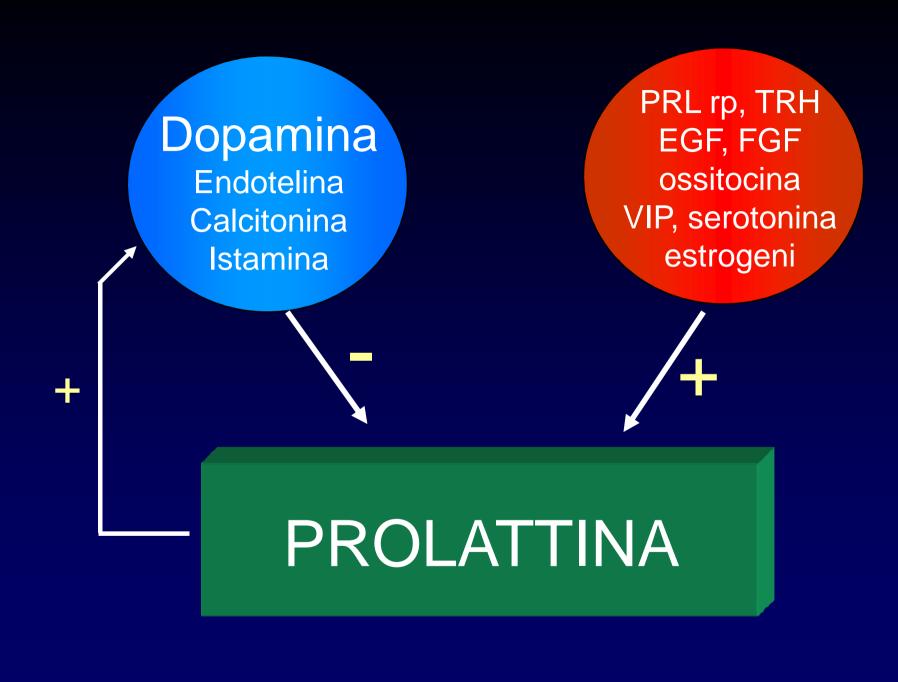
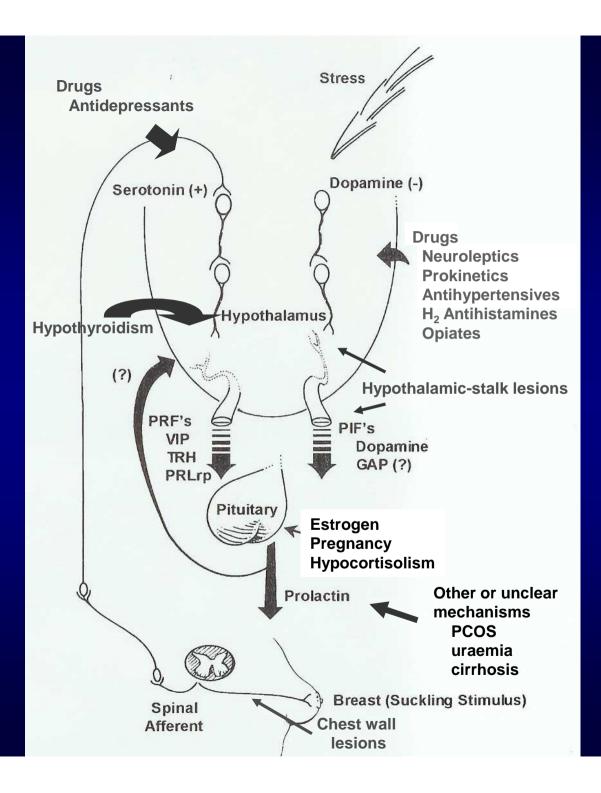
PROLATTINOMA

- Microprolattinoma (<1 cm)
  - 90% donne
  - 10% uomini
- Macroprolattinoma (≥1 cm)
  - 40% donne
  - 60% uomini
- Possono crescere in gravidanza
  (15% dei macro- e 5% dei microprolattinomi)

Prolattina

- Ormone proteico
- Recettori su mammella, gonadi, fegato, rene, surrene, prostata
- Induce e mantiene la lattazione
- Contributo alla controregolazione, altri effetti (?)

Prolattina: meccanismo d'azione

Dopamina
Endotelina
Calcitonina
Istamina
PRL rp, TRH
EGF, FGF
ossitocina
VIP, serotonina
estrogeni
-
+
+
PROLATTINA

Regulation of prolactin secretion

modified from Molitch ME,
Endocrinol Metab Clin North Am 2001

Dopamina

Effetti sulla prolattina

- Inibisce la secrezione di PRL
- inibisce la sintesi di PRL
- inibisce la proliferazione delle cellule lattotrope ipofisaria

Prolattinemia

- Nelle donne V.N. <20 ng/ml
- Negli uomini V.N. <10 ng/ml
- Gravidanza e allattamento aumentano i valori di 10-20 volte

Iperprolattinemia

Circa 0.5% degli adulti

IPERPROLATTINEMIE (1)

Iperprolattinemia fisiologica

- gravidanza, allattamento, stimolazione capezzolo
- pasto, sonno
- trauma fisico (dolore), esercizio fisico
- stress psichico (prelievo di sangue!)

Iperprolattinemia da farmaci

- estrogeni
- antidopaminergici (sulpiride, metoclopramide, domperidone, clorpromazina, metildopa, verapamil, ranitinina, oppiacei)
- anti-depressivi attivi sul tono serotoninergico

IPERPROLATTINEMIE (2)

Patologia ipotalamica

- Neoplasie (es. craniofaringioma, glioma, metastasi)
- Malattie granulomatose (sarcoidosi, TBC, ecc.)
- Radioterapia cranio
- Pseudotumor cerebri (ipertensione endocranica idiopatica)

Patologia ipofisaria

- Prolattinoma
- Malattie granulomatose (sarcoidosi, TBC, ecc.)
- Altri adenomi ipofisari (GH secernenti, ecc.)
- Sezione del peduncolo ipofisario (traumi, ecc.)
- Sindrome della sella vuota
- Neoplasie (es. meningiomi, metastasi)

IPERPROLATTINEMIE (3)

Altre cause

- Ipotiroidismo primitivo
- Uremia
- Cirrosi epatica
- Lesioni della parete toracica
- Lesioni del midollo spinale
- Idiopatica (funzionale)
- Pseudo-iperprolattinemia (macroprolattina, anticorpi anti-prolattina)

PROLATTINOMA : SINTOMATOLOGIA

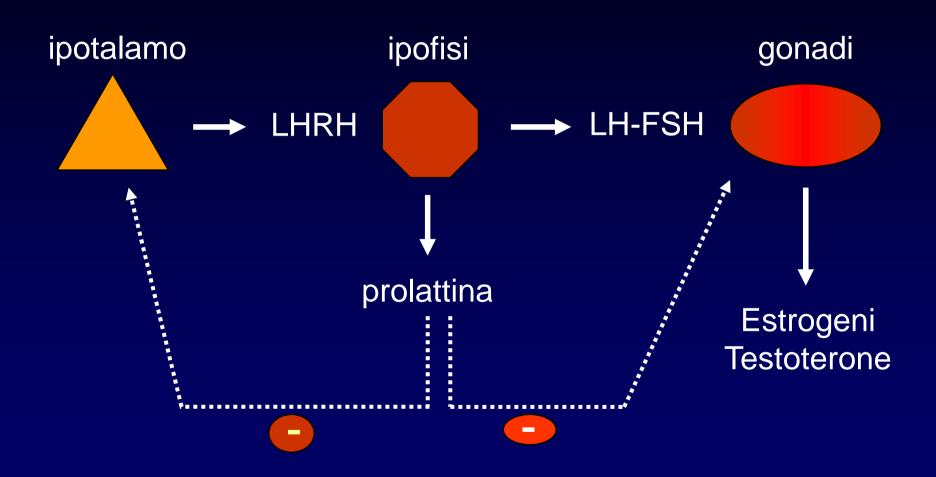
Disturbi endocrini (donna)

- anovularietà → infertilità
- oligomenorrea (menorragie)
- amenorrea (primaria o secondaria)
- galattorrea (30-80%)
- ridotta libido, dispareunia

PROLATTINOMA : SINTOMATOLOGIA

Disturbi endocrini (uomo)

- oligospermia → infertilità
- ridotta libido
- impotenza
- galattorrea (rara ginecomastia vera)
- riduzione barba e peli
- aumento massa adiposa (con lipomastia)

Meccanismo dell'ipogonadismo da iperprolattinemia

PROLATTINOMA

Spiega il:

- 30% delle amenorree con galattorrea
- 5-10% delle amenorree primarie
- 15% delle impotenze
- 5% delle infertilità maschili

PROLATTINOMA : SINTOMATOLOGIA

Ulteriori disturbi endocrini

- ipopituitarismo (macroadenoma)
- osteoporosi (deficit estrogeni)

Sintomi da massa tumorale

- cefalea
- deficit campo visivo
- alterata motilità oculare

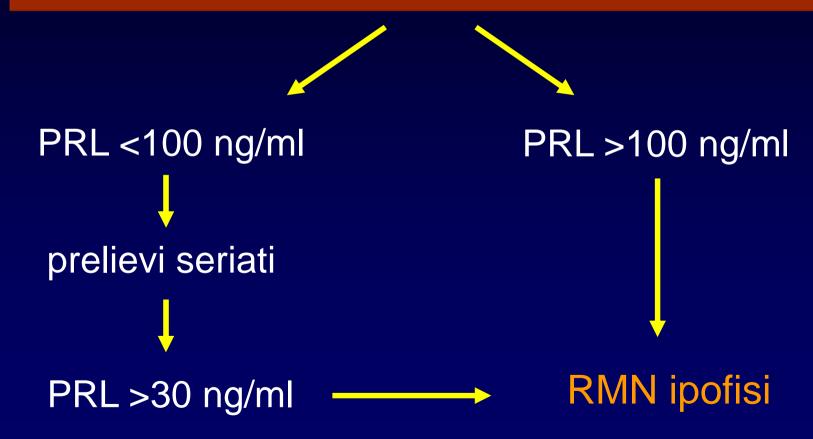
IPERPROLATTINEMIE

> 200 ng/ml	Prolattinoma certo
100-200 ng/ml	prolattinoma probabile
30-100 ng/ml	prolattinoma possibile

Iperprolattinemie: laboratorio

- Casi dubbi: prelievi seriati
- Pool di plasma da prelievi seriati (pulsatilità)
- Ritmo circadiano
- Test dinamici (es. metoclopramide, TRH)
- Macroprolattina (precipitazione con PEG)
- TSH, FT4, (GH), IGF-1, ACTH, cortisolo, LH, FSH, estradiolo, testosterone

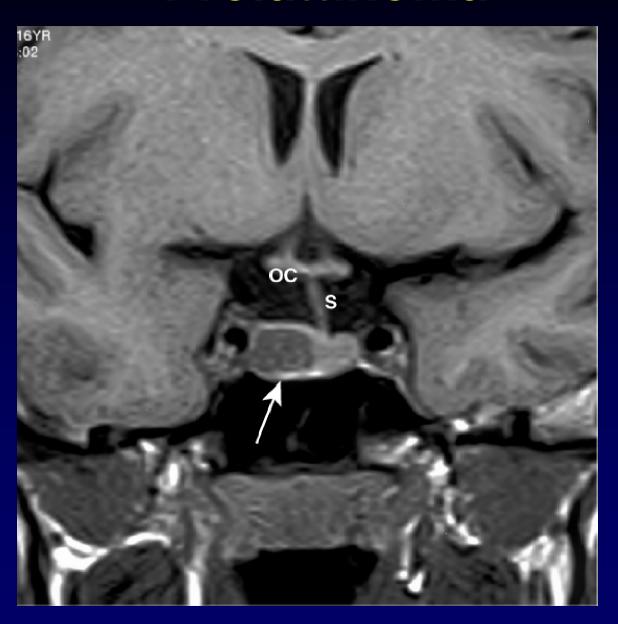
Diagnostica nelle iperprolattinemia

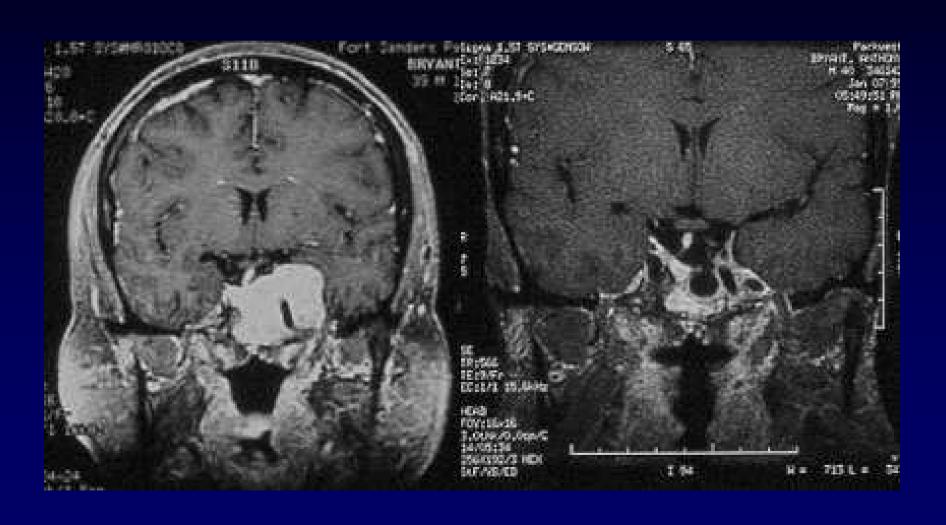
Escludere gravidanza, farmaci, ipotiroidismo, uremia, cirrosi

Cause di iperprolattinemia in corso di patologie ipotalamo-ipofisarie

• adenomi ipofisari non funzionanti	15-50%
• craniofaringioma	10-35%
• empty sella	~ 15%
• pregressi traumi cranici	~ 10%
• patologie infiltrative/ipofisiti	?

Iperprolattinemia “idiopatica”
Cause

- Microadenomi molto piccoli
- Disfunzione ipotalamica
- Autoimmunità ipofisaria (ipofisite)
- Macroprolattina
- Stress da procedura (prelievo)

Prolattinoma

Macroprolattinomi

Macroprolattinoma: effetto della terapia con cabergolina

Microprolattinoma: effetto della terapia con gamma knife

A
B
C
D

Fine